

Title	Prognostic significance of p53 mutation in suboptimally resected advanced ovarian carcinoma treated with the combination chemotherapy of paclitaxel and carboplatin
Author(s)	上野, 裕子
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46213
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について ご参照ください 。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名 ^{うえ} 上 ^の 野 ^{ゆう} 裕 ^こ 子

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 19890 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 18 年 1 月 19 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項該当

医学系研究科臓器制御医学専攻

学 位 論 文 名 Prognostic significance of *p53* mutation in suboptimally resected advanced ovarian carcinoma treated with the combination chemotherapy of paclitaxel and carboplatin
(進行卵巣癌に対する paclitaxel/carboplatin 併用化学療法の効果と *p53* 遺伝子変異との相関)

論 文 審 査 委 員 (主査)

教 授 村田 雄二

(副査)

教 授 青 笹 克 之 教 授 野 口 眞 三 郎

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕 paclitaxel/carboplatin 併用療法 (以下 TC 療法と省略) は卵巣癌の標準化学療法として高い効果をあげているがその抗腫瘍効果および予後に関与する遺伝子マーカーは同定されていない。今回我々は進行卵巣癌を用いて化学療法の奏効、予後に関わる遺伝子マーカーの検索を行った。

〔材料・方法〕大阪大学関連の多施設よりなる臨床研究グループ Gynecologic Oncology Group of Osaka にて治療を受けた卵巣癌のうち、初回手術後評価可能病変を有し、年齢 20~80 歳、Performance Status 0-2、インフォームド consent が得られている症例 100 例を対象とした。

初回手術後 paclitaxel 175 mg/m²+carboplatin AUC=5 を 1 コースとし 3 週毎に 6 コース投与した。手術時に得られたパラフィン包埋切片から DNA を抽出し、*p53* 遺伝子変異、ゲノム不安定性 (MSI) について検出した。*p53* の遺伝子変異は Exon 5 から Exon 8 の領域について直接塩基配列決定法にて検索した。MSI は HNPCC 診断に用いられている Bethesda Maker (BAT25、BAT26、D2S123、D5S246、D17S250) について polyacrylamide urea gel を用いて検出した。また hMLH-1 発現については primary rabbit anti-hMLH-1 monoclonal 抗体 (Becton and Dickinson) を用いた免疫染色にて検出した。*p53* 遺伝子変異、MSI、hMLH-1 発現と対象症例の抗腫瘍効果、全生存期間、無進行生存期間についても評価した。

〔結果〕 *p53* 遺伝子変異は 100 症例中 42 症例に認めた。Exon 5 に 12 症例、Exon 6 に 11 症例、Exon 7 に 8 症例、Exon 8 に 8 症例の変異を認めた。31 例がミスセンス変異、6 症例がナンセンス変異、1 例がフレームシフト変異、4 例がスプライスサイトの変異、1 例がサイレント変異であった (2 個の変異を認めるものが 1 症例あった)。

MSI は検討を行った 45 症例中 BAT25 に 3 症例、BAT26 に 10 症例、D2S123 に 4 症例、D5S246 に 14 症例、D17S250 に 13 症例に異常を認めた。2 マーカー以上の異常を認める症例を陽性としたところ 45 症例中 10 症例が陽性であった。

hMLH-1 免疫染色では検討を行った 40 症例中 18 症例が hMLH-1 発現陰性であった。hMLH-1 発現陽性の 22 症例の内、MSI 陽性のものは 2 症例、hMLH-1 発現陰性の 18 症例の内、MSI 陽性のものは 8 症例と hMLH-1 発現陰

性の症例は有意に MSI 陽性であるものが多かった ($p=0.013$)。

TC 化学療法の抗腫瘍効果を検討したところ、37 例 Complete Response (CR)、30 例が Partial Response (PR) であり奏効率は 67% であった。20 症例は化学療法中に進行した (Progressive Disease)。p53 遺伝子において変異を有する 42 症例中、18 例が CR、17 例が PR であり奏効率は 83% であった。p53 遺伝子変異の無い 58 症例中、16 例が CR、16 例が PR であり奏効率は 55% であった。p53 遺伝子変異を有する症例の化学療法の奏効は有意に良好であった ($p=0.003$)。p53 遺伝子変異の有無と全生存期間との相関について検討したところ、p53 遺伝子変異を有する 42 症例の全生存期間中央値が 1028 日であったのに比べ、変異のない 58 症例の全生存期間中央値は 787 日と有意に全生存期間の延長がみられた ($p=0.036$)。同様に無進行生存期間の検討においても、p53 遺伝子変異を有する 42 症例の無進行生存期間中央値が 516 日であったのに比べ、変異のない 58 症例の無進行生存期間中央値は 405 日と有意に無進行生存期間の延長がみられた ($p=0.028$)。MSI 陽性であった 10 例の中、化学療法奏効は 6 例であり、MSI の有無と抗腫瘍効果に相関を認めなかった。hMLH1 発現陰性の 18 例中、化学療法奏効は 14 例であり、hMLH1 発現の有無も抗腫瘍効果に相関を認めなかった。

対象症例の組織型の比率は漿液性腺癌 64% 類内膜腺癌 18% 粘液性腺癌 5% 明細胞癌 9% その他の組織型が 4% であった。組織型と化学療法の効果とを比較すると漿液性腺癌 64 症例中 28 例が CR、22 例が PR であり奏効率は 78% であったのに比べ、漿液性腺癌以外の組織型は 36 症例中 9 例が CR、8 例が PR であり奏効率は 47% であった。漿液性腺癌は非漿液性腺癌に比べ、有意に化学療法の効果が良好であった ($p=0.001$)。

p53 遺伝子変異を認める 42 症例のうち 33 例が漿液性腺癌、8 例が類内膜腺癌、1 例が明細胞癌であり、変異は有意に漿液性腺癌に多かった ($p=0.008$)。漿液性腺癌においては p53 遺伝子変異を有する 33 症例中、16 例が CR、11 例が PR であり奏効率は 82% であった。一方、漿液性腺癌において p53 遺伝子変異のない 31 症例中、12 例 CR、11 例が PR であり奏効率は 74% であった。漿液性腺癌においては、抗腫瘍効果に p53 遺伝子変異の有無は相関しなかった ($p=0.33$)。しかし非漿液性腺癌においては p53 遺伝子変異を有する 9 症例中、5 例が CR、3 例が PR であり奏効率は 89% であったが、p53 遺伝子変異の無い 27 症例中、4 例が CR、5 例が PR であり奏効率は 33% であった。非漿液性腺癌において p53 遺伝子変異を有する症例は、変異の無い症例に比べ有意に化学療法の効果が良好であるといえた ($p=0.005$)。加えて非漿液性腺癌において、p53 遺伝子変異を有する症例の全生存期間中央値は 772 日であり、変異の無い症例の全生存期間中央値 472 日に比べ有意に生存期間の延長を認めた ($p=0.03$)。無進行生存期間においても p53 遺伝子変異を有する症例の無進行生存期間が 772 日であるのに比べ、変異の無い症例の無進行生存期間は 411 日と延長する傾向にあった ($p=0.076$)。MSI と組織型、hMLH-1 発現と組織型の間には相関を認めなかった。

〔考察〕 paclitaxel は微小管を安定させることにより細胞周期を G2 期で停止させることによって抗腫瘍効果発揮する。一方、DNA 損傷が起こると野生型 p53 は細胞周期を G1 期に止め、DNA 損傷を修復することで癌抑制効果を発揮する。細胞周期が G1 期で止まってしまうと paclitaxel が抗腫瘍効果を示す G2 期に進むことができない。つまり p53 遺伝子の変異によって細胞周期の G1 停止が起こらないものは paclitaxel が奏効するといえる。

〔総括〕 初回手術後評価可能病変を持つ卵巣癌症例において、p53 遺伝子変異は漿液性腺癌以外の組織型において paclitaxel/carboplatin 併用化学療法における予後因子となりうることが示唆された。MSI、hMLH-1 発現は初回手術後評価可能病変を持つ卵巣癌症例において paclitaxel/carboplatin 併用化学療法予後因子とはならなかった。

論文審査の結果の要旨

卵巣癌の標準化学療法である paclitaxel/carboplatin 併用療法の抗腫瘍効果および予後に関与する遺伝子マーカーを初回手術後評価可能病変を持つ卵巣癌 100 例を用いて行った。

p53 遺伝子変異、ゲノム不安定性 (MSI)、hMLH-1 発現について検討したところ、p53 遺伝子変異は 100 症例中 42 症例に認めた。MSI は検討を行った 45 症例中 10 症例が陽性であった。hMLH-1 発現は検討を行った 40 症例中 18 症例が陰性であった。これらの結果に組織型を加味し p53 遺伝子変異は漿液性腺癌以外の組織型において予後因

子となりうることが示された。一方 MSI、hMLH-1 発現は予後因子とならなかった。また *p53* 遺伝子の変異によって細胞周期の G1 停止が起こらないものは paclitaxel が奏効するということが示唆され、この研究は学位に値すると考えられる。